

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 9 月 22 日 (22.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/087219 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/192, 31/695, 45/00, A61P 25/16, 25/28 (74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS & CO.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目 8 番 7 号 京橋日殖ビル 8 階 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/004051 (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) 国際出願日: 2005 年 3 月 9 日 (09.03.2005) (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2004-066996 2004 年 3 月 10 日 (10.03.2004) JP
60/622,618 2004 年 10 月 28 日 (28.10.2004) US
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 財団法人乙卯研究所 (RESEARCH FOUNDATION ITSUU LABORATORY) [JP/JP]; 〒1580094 東京都世田谷区玉川 2 丁目 2 8 番 1 0 号 Tokyo (JP). 有限会社ケムフィズ (KEMPHYS LTD.) [JP/JP]; 〒1580094 東京都世田谷区玉川 2 丁目 2 8 番 1 0 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 首藤 紘一 (SHUDO, Koichi) [JP/JP]; 〒1680073 東京都杉並区下高井戸 5-9-18 Tokyo (JP). 影近 弘之 (KAGECHIKA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒1780062 東京都練馬区大泉町 2-3-9-6 Tokyo (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MEMORY FIXATION ACCELERATOR

(54) 発明の名称: 記憶固定促進剤

(57) Abstract: A drug for accelerating memory fixation which contains, as the active ingredient, an unnatural type retinoid, preferably a retinoid having a fundamental skeleton wherein an aromatic ring is bonded to an aromatic carboxylic acid or tropolone via a linking group and still preferably 4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramehtyl-2-naphthalenyl)carbamoyl]benzoic acid or 4-[(3,5-bis(trimethylsilyl)phenyl)carboxamide]benzoic acid.

(57) 要約: 記憶固定を促進するための医薬であって、非天然型のレチノイド、好ましくは芳香環と芳香族カルボン酸又はトロポロンとが連結基を介して結合した基本骨格を有するレチノイド、好ましくは4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]安息香酸又は4-[(3,5-ビストリメチルシリルフェニル)カルボキサミド]安息香酸を有効成分として含む医薬。



WO 2005/087219 A1

明 細 書

記憶固定促進剤

技術分野

[0001] 本発明は記憶固定を促進する医薬に関するものである。

背景技術

[0002] 記憶とは、神経が成長とともに複雑な神経回路を脳内に作り、その神経回路に特定の情報が再生可能な状態で固定されるシステムである。記憶を担う大脳辺縁系の海馬において破壊された神経の接続部シナプスが復活することが発見され、記憶の必要に応じて脳内に新しい神経回路ができると推測されるようになった。そして、記憶には短期記憶、長期記憶の保存、及びその再生などの階層的なレベルがあることが分かってきた。短期記憶はわずかな時間だけ情報を覚えている段階であり、その後、この情報を覚える必要が出てきたときに短期記憶が長期記憶へと変わり、この情報は簡単に忘れない記憶として固定される。長期記憶は時間をかけて海馬から大脳皮質に転送され貯蔵されと考えられている。長期記憶はその記憶される内容によって宣言的記憶と手続的記憶とに分けられる。宣言的記憶とは言葉で説明できる記憶であり、手続的記憶とは身についていて意識なく動作できるいわばスキルの記憶である。宣言的記憶はさらにエピソード記憶と意味記憶に分類される場合もある。エピソード記憶とは個人的な体験の記憶であり、意味記憶とは勉強で覚えたような一般的な知識・情報に関する記憶である。アルツハイマー病で障害されるのは、主にエピソード記憶であり、この疾患では、自分がいつ、どこで、何をしたかという体験を覚えられないことが多い。

[0003] 一方、レチノイドはオールトランス-レチノイン酸または9-シス-レチノイン酸が生理作用を発現するために必要な受容体(それぞれ3種類のサブタイプが存在する)に結合してレチノイン酸に類似する作用又はその一部の作用を発揮する化合物の総称である。レチノイドの神経変性疾患に対する作用については、例えば特表2000-502707号公報に記載されたレチノイドが神経変性疾患(例えばアルツハイマー病)に有効であることが示唆されている。また、レチノイドレセプターの活性化によりドーパミンD2レ

セプターの発現が上昇するとの報告がある(Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 94, pp.14349-14354, 1997)。レチノイドと記憶との関係については、老化マウスの記憶の減少がレチノイン酸(150 μ g/kg, s.c.)で回復するとの報告がある(J. Neurosci., 21, pp.6423-6429, 2001)。しかしながら、この論文で示唆されているのは、すでに固定された長期記憶の減少をレチノイン酸が抑制するということであり、短期記憶から長期記憶への固定プロセスに対してレチノイン酸の作用を示唆ないし教示したものではない。

特許文献1:特表2000-502707号公報

非特許文献1:J. Neurosci., 21, pp.6423-6429, 2001

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0004] 本発明の課題は、神経変性疾患などの疾患に伴う記憶の固定障害を予防及び治療するための医薬を提供することにある。より具体的には、記憶固定を促進することにより、神経変性疾患などに伴う記憶減退を予防及び／又は治療することができる医薬を提供することが本発明の課題である。

課題を解決するための手段

- [0005] 本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、芳香環と芳香族カルボン酸又はトロポロンとが連結基を介して結合した基本骨格を有するレチノイドが優れた記憶固定促進作用を有していること、及びこのレチノイドがアルツハイマー病などの神経変性疾患などに伴う記憶固定障害の予防及び／又は治療に極めて高い有効性を発揮できることを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。
- [0006] すなわち、本発明により、記憶固定を促進するための医薬であって、非天然型のレチノイド、好ましくは芳香環と芳香族カルボン酸又はトロポロンとが連結基を介して結合した基本骨格を有するレチノイドを有効成分として含む医薬が提供される。この医薬は、例えばアルツハイマー病などの神経変性疾患に伴う記憶固定障害の予防及び／又は治療のための医薬として用いることができる。
- [0007] 本発明の好ましい態様によれば、該レチノイドがレチノイン酸レセプター(RAR)・サ

ブタイプ α 及びサブタイプ β に結合し、実質的にレチノイン酸レセプター・サブタイプ γ に結合しないレチノイドである上記の医薬；該レチノイドが置換フェニル基と安息香酸又はトロポロンとが連結基を介して結合した基本骨格を有するレチノイドである上記の医薬；該レチノイドが4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]安息香酸又は4-[(3,5-ビストリメチルシリルフェニル)カルボキサミド]安息香酸である上記の医薬；該レチノイドがジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピニル安息香酸を基本骨格とするレチノイドである上記の医薬；該レチノイドが4-[2,3-(2,5-ジメチル-2,5-ヘキサノ)ジベンゾ[b,f][1,4]-チアゼピン-11-イル]安息香酸である上記の医薬；該レチノイドが4-[5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロール-2-イル]安息香酸である上記の医薬が提供される。

- [0008] 別の観点からは、上記の医薬の製造のための上記レチノイドの使用；及び記憶固定の促進方法であって、上記のレチノイドの有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が本発明により提供される。

本発明のさらに別の観点からは、4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]安息香酸又は4-[(3,5-ビストリメチルシリルフェニル)カルボキサミド]安息香酸を有効成分として含む神経変性疾患、好ましくはアルツハイマー病又はパーキンソン病の予防及び／又は治療のための医薬が提供される。

発明の効果

- [0009] 本発明の医薬は記憶固定に優れた作用を有しており、例えばアルツハイマー病などの神経変性疾患に伴う記憶固定障害の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。

発明を実施するための最良の形態

- [0010] 本発明の医薬の有効成分としては、非天然型のレチノイド、好ましくは芳香環と芳香族カルボン酸又はトロポロンとが連結基を介して結合した基本骨格を有するレチノイドを用いることができる。より具体的には本発明の医薬の有効成分として下記の一般式：B-X-A（式中、Bは置換基を有していてもよい芳香族基を示し、Xは連結基を示し、Aはカルボン酸置換芳香族基又はトロポロニル基を示す）で表されるレチノイドを用いることができる。本明細書において、レチノイドとはオールトランス-レチノイン

酸または9-シス-レチノイン酸が生理作用を発現するために必要な受容体に結合してレチノイン酸に類似する作用又はその一部の作用を発揮する化合物のことであり、少なくとも1種以上のレチノイド様作用、例えば、細胞分化作用、細胞増殖促進作用、及び生命維持作用などの1種以上の作用を有している化合物を意味している。レチノイドであるか否かは、H. de The, A. Dejean: 「Retinoids: 10 years on.」, Basel, Karger, 1991, pp.2-9に記載された方法により容易に判定できる。また、レチノイドは一般的にレチノイン酸レセプター(RAR)に結合する性質を有しているが、本発明の医薬の有効成分として用いられるレチノイドはRARのサブタイプ α (RAR α)及びサブタイプ β (RAR β)に結合し、かつサブタイプ γ (RAR γ)には実質的に結合しないレチノイドであることが好ましい。レチノイン酸レセプター・サブタイプへの結合についても上記文献記載の方法により容易に確認することができる。

[0011] Bで表される芳香族基としては置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。フェニル基上の置換基の種類、個数、及び置換位置は特に限定されない。フェニル基上の置換基としては、例えば、低級アルキル基を用いることができる(本明細書において低級とは炭素数1ないし6個程度、好ましくは炭素数1ないし4個を意味する)。低級アルキル基としては直鎖又は分枝鎖のアルキル基が好ましく、より具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、又はtert-ブチル基などを挙げることができる。また、フェニル基上の置換基として、例えば、メキシ基などの低級アルコキシ基、ハロゲン原子(ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれでもよい)、例えばトリメチルシリル基などの低級アルキル置換シリル基などを挙げることができる。フェニル基としては、例えば、2ないし4個の低級アルキル基で置換されたフェニル基、あるいは1又は2個のトリ低級アルキルシリル基で置換されたフェニル基などが好ましく、2ないし4個のアルキル基で置換されたフェニル基、又は2個のトリメチルシリル基で置換されたフェニル基などがより好ましい。

[0012] フェニル基上に置換する2個の低級アルキル基が隣接する場合には、それらの2つの低級アルキル基は一緒になってそれらが結合するフェニル基の環構成炭素原子とともに5員環又は6員環を1個又は2個、好ましくは1個形成してもよい。このようにして

形成される環は飽和でも不飽和でもよく、環上には1又は2個以上の低級アルキル基、例えばメチル基、エチル基などが置換していてもよい。上記の形成された環上には、好ましくは2〜4個のメチル基、さらに好ましくは4個のメチル基が置換していてもよい。例えば、フェニル環上に置換する2個の隣接する低級アルキル基が一緒になって5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン環や5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン環などが形成されることが好ましい。Bで表される芳香族基としては、芳香族複素環基を用いてもよい。そのような例として、Bが置換基を有していてもよいベンゾフラン基、好ましくはベンゾフラン-2-イル基、特に好ましくはBが4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル基であるレチノイドを例示することができる。

[0013] Aで表されるカルボン酸置換芳香族基としてはカルボン酸置換フェニル基又はカルボン酸置換複素環基などを用いることができるが、4-カルボキシフェニル基が好ましい。Aが示すカルボン酸置換複素環基を構成する複素環カルボン酸の例として、例えばピリミジン-5-カルボン酸などを挙げることができる。また、Aで表されるトロポロニル基としてはトロポロン-5-イル基が好ましい。

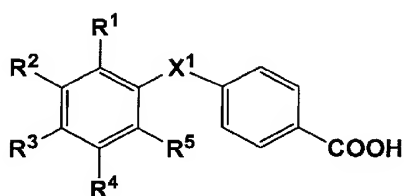
[0014] Xで表される連結基の種類は特に限定されないが、例えば、 -NHCO- 、 -CONH- 、 $\text{-N(R}^{\text{A}}\text{)-}$ (R^{A} は低級アルキル基、例えばシクロプロピルメチル基などを示す)、又は $\text{-C(R}^{\text{B}}\text{)(R}^{\text{C}}\text{)-}$ (R^{B} 及び R^{C} はそれぞれ独立に水素原子又は低級アルキル基などを示す)などを例示することができる。また、Xが2価の芳香族基であってもよい。例えば、Xがピロールジイル基である場合などを挙げることができる。さらに、Xで表される連結基とBで表される芳香族基とが結合して環構造を形成してもよい。そのような例として、B-X-Aで表されるレチノイドの基本骨格がジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピニル安息香酸又はジベンゾ[b,f][1,4]ジアゼピニル安息香酸となる場合を挙げることができる。なお、本明細書において「基本骨格」という用語は1又は2以上の任意の置換基が結合するための主たる化学構造を意味する。

[0015] 好ましいレチノイドとして、例えば、フェニル置換カルバモイル安息香酸又はフェニル置換カルボキサミド安息香酸を基本骨格とするレチノイドを用いることができる。フェニル置換カルバモイル安息香酸又はフェニル置換カルボキサミド安息香酸を基本骨格とするレチノイドは種々知られている。フェニル置換カルバモイル安息香酸を基

本骨格とするレチノチの代表例としてAm80 (4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]安息香酸, Hashimoto, Y., Cell struct. Funct., 16, pp.113-123, 1991; Hashimoto, Y., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 166, pp.1300-1307, 1990を参照)、フェニル置換カルボキサミド安息香酸を基本骨格とするレチノイドの代表例としてTac101 (4-[(3,5-ビストリメチルシリルフェニル)カルボキサミド]安息香酸, J. Med. Chem., 33, pp.1430-1437, 1990)を挙げることができる。

[0016] 好ましいレチノイドとしては、例えば、下記の一般式(I):

[化1]



[式中、R¹、R²、R³、R⁴、及びR⁵はそれぞれ独立に水素原子、低級アルキル基、又は低級アルキル置換シリル基を示し、R¹、R²、R³、R⁴、及びR⁵のうち隣接するいずれか2つの基が低級アルキル基である場合には、それらが一緒になってそれらが結合するベンゼン環上の炭素原子とともに5員環又は6員環を形成してもよく(該環は1又は2以上のアルキル基を有していてもよい)、X¹は-CONH-又は-NHCO-を示す]で表される化合物を挙げることができる。

[0017] 上記一般式(I)において、R¹、R²、R³、R⁴、及びR⁵が示す低級アルキル基としては、炭素数1ないし6個程度、好ましくは炭素数1ないし4個の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を用いることができる。例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、又はtert-ブチル基などを用いることができる。上記の低級アルキル基上には1個又は2個以上の任意の置換基が存在していてもよい。置換基としては、例えば、水酸基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子などを例示することができる。R¹、R²、R³、R⁴、及びR⁵が示す低級アルキル置換シリル基としては、例えば、トリメチルシリル基などを挙げることができる。

[0018] R¹、R²、R³、R⁴、及びR⁵からなる群から選ばれる隣接する2つの低級アルキル基が一緒になって、それらが結合するベンゼン環上の炭素原子とともに5員環又は6員環を

1個又は2個、好ましくは1個形成してもよい。このようにして形成される環は飽和、部分飽和、又は芳香族のいずれであってもよく、環上には1又は2以上のアルキル基を有していてもよい。環上に置換可能なアルキル基としては、炭素数1ないし6個程度、好ましくは炭素数1ないし4個の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を用いることができる。例えば、メチル基、エチル基などを用いることができ、好ましくは2〜4個のメチル基、さらに好ましくは4個のメチル基が置換していてもよい。例えば、 R^2 及び R^3 が置換するベンゼン環と R^2 及び R^3 とにより、5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン環や5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン環などが形成されることが好ましい。

[0019] 他の好ましいレチノイドとしては、例えば、B-X-Aで表されるレチノイドの基本骨格がジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピニル安息香酸又はジベンゾ[b,f][1,4]ジアゼピニル安息香酸であるレチノイドを挙げることができる。このレチノイドの一例は、例えば、特開平10-59951号公報に記載されている。このようなレチノイドの特に好ましい例として、例えば、HX630(4-[2,3-(2,5-ジメチル-2,5-ヘキサノ)ジベンゾ[b,f][1,4]-チアゼピン-11-イル]安息香酸)を挙げることができる。また、Xが $-N(R^A)-$ であり、Bが芳香族複素環カルボン酸であるレチノイドとしては、例えば、2-[2-(N-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル-N-シクロプロピルメチル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸を挙げることができる。上記のHX630及び2-[2-(N-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル-N-シクロプロピルメチル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸はレセプターRXRのリガンドであることが知られているレチノイドである。また、Xが2価の芳香族基であるレチノイドとしては、例えば、4-[5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロール-2-イル]安息香酸を挙げることができる。Aがトロポロニル基である化合物としては、例えば、5-[[5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル]カルボキサミド]トロポロンなどを挙げることができる。

[0020] 本発明の医薬の有効成分としては、上記のレチノイドの塩を用いてもよい。例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、若しくはカルシウム塩などの金属塩、アンモニウム塩、又はトリエチルアミン塩若しくはエタノールアミン塩などの有機アミン塩などの生理学的に許容される塩を本発明の医薬の有効成分として用いることができる。上記のレチノイドは、置換基の種類に応じて1個または2個以上の不斉炭素を有する

場合があるが、これらの不斉炭素に基づく任意の光学異性体、光学異性体の任意の混合物、ラセミ体、2個以上の不斉炭素に基づくジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の任意の混合物などは、いずれも本発明の医薬の有効成分として利用可能である。さらに、二重結合のシス又はトランス結合に基づく幾何異性体、及び幾何異性体の任意の混合物や、遊離化合物又は塩の形態の化合物の任意の水和物又は溶媒和物も本発明の医薬の有効成分として用いることができる。

[0021] 本発明の医薬は、記憶の固定を促進する作用を有しており、例えば神経変性疾患や老化などに伴う記憶固定障害の予防及び／又は治療のための医薬として用いることができる。神経変性疾患としては、アルツハイマー病、パーキンソン病、統合失調症、薬物依存症、自律神経異常などの疾患を挙げることができるが、これらに限定されることはない。記憶のプロセスでは短期記憶が長期記憶へと変わり、簡単には忘れない記憶として固定されるが、本発明の医薬は短期記憶を長期記憶として固定するプロセスの障害(本明細書においてこれを記憶固定障害と呼ぶ)を改善し、短期記憶からの長期記憶の形成を促進する作用を有している。本明細書において用いられる長期記憶の用語には宣言的記憶及び手続的記憶とが包含され、さらに宣言的記憶にはエピソード記憶及び意味記憶が包含されるが、本発明の医薬では、これらの長期記憶のいずれに対しても記憶固定を改善できる。本発明の医薬の記憶固定作用は、例えば受動的回避反応を指標として客観的に判定することが可能であり、本明細書の実施例にはその具体的方法が示されているので、当業者は本発明の医薬の作用を容易に確認できる。

[0022] 本発明の医薬は、上記のレチノイド及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質の1種または2種以上を有効成分として含んでいる。2種以上の異なるレチノイドを組み合わせることでより好ましい有効性が得られることがある。本発明の医薬としては上記の物質それ自体を投与してもよいが、好ましくは、当業者に周知の方法によって製造可能な経口用あるいは非経口用の医薬組成物として投与することができる。経口投与に適する医薬用組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、及びシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、注射剤、坐剤、吸入

剤、点眼剤、点鼻剤、軟膏剤、クリーム剤、及び貼付剤等を挙げることができる。

[0023] 上記の医薬組成物は、薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物を加えて製造することができる。薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物の例としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を挙げることができる。

[0024] 本発明の医薬の投与量は特に限定されず、患者の体重や年齢、疾患の種類や症状、投与経路など通常考慮すべき種々の要因に応じて、適宜増減することができる。一般的には、経口投与の場合には成人一日あたり 0.01〜1,000 mg程度の範囲で用いることができるが、上記の投与量は適宜増減することができる。

実施例

[0025] 以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

例1

6週齢のSlc:Wistar雄性ラットを用いて1週間の検疫期間を含む予備飼育の後に動物を実験に供した。予備飼育及び実験期間をとおして温度 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 20\%$ 、照明12時間(8:00〜20:00)の環境下で動物を個別に飼育し、固形飼料(ラボMRストック、日本農産工業株式会社)及び水道水を自由に与えた。動物を体重を指標として群分けし(10匹/群)、記憶の獲得及び再生試行を行った。各試行はシャトル型回避実験箱を用いて行い、片側を明室、もう一方を暗室とし、2室の間に開閉式の仕切りを設けて暗室のみ通電するようにセットした。動物を明室に入れ、暗室に移動するまでの時間(潜時)を5分間まで測定し、ラットが暗室に移動した場合には仕切りを閉めて通電によるショックを与えた。

[0026] 動物には試行の30分前にスコポラミン0.5mg/kgを皮下投与し、この操作を7日間継続して行った。抗コリン剤であるスコポラミンは線条体においてムスカリン性アセチルコリン受容体を遮断し、新たな記憶の獲得を阻害することが知られている(日薬理誌, 97, pp.351-359, 1991)。3日目以降はスコポラミン投与3時間前に被験物質(Am80: 4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]安息香

酸、10mg/kg/day)を経口投与した。得られた数値は各群で平均値及び標準偏差を算出し、対照群(Am80無投与)とAm80投与群との間でF検定により等分散性の検定を行い、等分散の場合にはStudentのt検定、不等分散の場合にはAspin-Welchのt検定により有意差の有無を判定した。表1に結果を示す。Am80投与群では投与開始より徐々に潜時が延長し、5日目以降では対照群との間に有意差が認められた。

[0027] [表1]

投与量 (mg/kg/day)	反応潜時 (秒)						
	1 ^{a)}	2	3	4	5	6	7
0 (対照)	20 ±4	12 ±4	21 ±5	44 ±10	52 ±6	53 ±4	57 ±7
10	15 ±4	14 ±4	26 ±5	88 ±19	149** ±29	163** ±30	162** ±29

a)経過日数 (日)

** p<0.01, 対照群と投与群との間でF-t 検定により有意差あり
各群について上段は平均値、下段は標準誤差を示す。

[0028] 例2

例1と同様にして、スコポラミンの投与量を0.25mg/kg又は0.5mg/kgとしてAm80を2mg/kg、5mg/kg、又は12.5mg/kg、Tac101 (4-[(3,5-ビストリメチルシリルフェニル)カルボキサミド]安息香酸)を30mg/kg、HX630 (4-[2,3-(2,5-ジメチル-2,5-ヘキサノ)ジベンゾ[b,f][1,4]-チアゼピン-11-イル]安息香酸)を10mg/kg投与して試験を行った。また、Am80(5mg/kg)及びHX630(10mg/kg)の併用についても同様に試験を行った。薬剤投与は2日目から行った。例1の結果と同様にAm80投与群、Tac101、及びHX630投与群、並びにAm80とHX630の併用群では対照群に比べて徐々に潜時が延長した。

[0029] [表2]

投与量(mg/kg/day)				反応潜時 (秒)				
SCP	Am80	Tac101	HX630	1 ^{a)}	2	3	4	5
0.5	—	—	—	13 ±2	18 ±3	17 ±2	23 ±3	33 ±1
0.25	—	—	—	10 ±2	15 ±2	15 ±4	30 ±6	42 ±5
0.5	2	—	—	14 ±5	9 ±1	23 ±3	24 ±3	38 ±3
0.5	5	—	—	19 ±4	18 ±2	38 ±6	52 ±5	71 ±4
0.5	12.5	—	—	15 ±4	24 ±2	43 ±10	74 ±3	133 ±12
0.25	5	—	—	14 ±3	15 ±3	53 ±14	80 ±12	155 ±17
0.5	—	30	—	19 ±9	21 ±4	47 ±7	69 ±3	107 ±4
0.5	—	—	10	18 ±5	21 ±2	30 ±3	33 ±2	51 ±3
0.5	5	—	10	11 ±3	17 ±5	57 ±11	60 ±5	102 ±12

a)経過日数 (日)

各群について上段は平均値、下段は標準誤差を示す。

SCP：スコポラミン

[0030] 例3

例2と同様にしてスコポラミンの投与量を0.25mg/kgとし、4-[5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロール-2-イル]安息香酸(IT-K-1001)を10mg/kg経口投与した。表3に結果を示す。この化合物は顕著にスコポラミンの効果を抑制した。

[0031] [表3]

投与量(mg/kg/day)			反応潜時 (秒)						
SCP	IT-K-1001	1 ^{a)}	2	3	4	5	6	7	8
—	—	16 ±4	134 ±50	152 ±41	201 ±24	300 ±0	292 ±8	300 ±0	300 ±0
0.25	—	27 ±3	28 ±8	31 ±6	43 ±11	47 ±7	49 ±8	58 ±7	73 ±5
0.25	10	22 ±4	11 ±2	106 ±43	115 ±41	206 ±46	291 ±9	300 ±0	281 ±19

a)経過日数 (日)

各群について上段は平均値、下段は標準誤差を示す。

SCP：スコポラミン

産業上の利用可能性

[0032] 本発明の医薬は記憶固定に優れた作用を有しており、例えばアルツハイマー病などの神経変性疾患に伴う記憶固定障害の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。

請求の範囲

- [1] 記憶固定を促進するための医薬であって、非天然型のレチノイド、好ましくは芳香環と芳香族カルボン酸又はトロポロンとが連結基を介して結合した基本骨格を有するレチノイドを有効成分として含む医薬。
- [2] 神経変性疾患に伴う記憶固定障害の予防及び／又は治療のための医薬として用いる請求の範囲第1項に記載の医薬。
- [3] 該レチノイドがレチノイン酸レセプター(RAR)・サブタイプ α 及びサブタイプ β に結合し、実質的にレチノイン酸レセプター・サブタイプ γ に結合しないレチノイドである請求の範囲第1項又は第2項に記載の医薬。
- [4] 該レチノイドが置換フェニル基と安息香酸とが連結基を介して結合した基本骨格を有するレチノイドである請求の範囲第3項に記載の医薬。
- [5] 該レチノイドが4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]安息香酸又は4-[(3,5-ビストリメチルシリルフェニル)カルボキサミド]安息香酸である請求の範囲第4項に記載の医薬。
- [6] 4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]安息香酸又は4-[(3,5-ビストリメチルシリルフェニル)カルボキサミド]安息香酸を有効成分として含む神経変性疾患の予防及び／又は治療のための医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004051

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/192, 31/695, 45/00, A61P25/16, 25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K31/192, 31/695, 45/00, A61P25/16, 25/28

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Caplus (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	Goodman AB, Pardee AB., 'Evidence for defective retinoid transport and function in late onset Alzheimer's disease.', Proc.Natl.Acad.Sci.USA., 04 March, 2003 (04.03.03), 100(5), pages 2901 to 2905	1-4, 6 5
Y A	Yamakawa T. et al., 'Retinobenzoic acids. 5. Retinoidal activities of compounds having a trimethylsilyl or trimethylgermyl group(s) in human promyelocytic leukemia cells HL-60.', J.Med.Chem., 1990 May, 33(5), pages 1430 to 1437	1-4, 6 5



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08 June, 2005 (08.06.05)

Date of mailing of the international search report

21 June, 2005 (21.06.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004051

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Etchamendy N. et al., Alleviation of a selective age-related relational memory deficit in mice by pharmacologically induced normalization of brain retinoid signaling., J.Neurosci., 2001 Aug, 21(16), pages 6423 to 6429	1-4
X A	JP 10-338658 A (Hoechst Marion Roussel Ltd.), 22 December, 1998 (22.12.98), Claims; Par. Nos. [0004], [0030], [0133] to [0136] & WO 1998/045242 A1	6 1-5
X Y A	JP 2000-502707 A (Pijon Famashutikaruzu Ltd. Patonashippu), 07 March, 2000 (07.03.00), Claims 5, 20; page 13; table 3 & US 5965606 A	6 1,2 3-5
A	Bourdel-Marchasson I. et al., Antioxidant defences and oxidative stress markers in erythrocytes and plasma from normally nourished elderly Alzheimer patients., Age and Ageing, 2001 May, 30(3), pages 235 to 241	1-6
A	JP 2002-332266 A (Sankyo Co., Ltd.), 22 November, 2002 (22.11.02), Claims & EP 1277729 A1	1-6
A	JP 10-59951 A (Institute of Medicinal Molecular Design Inc.), 03 March, 1998 (03.03.98), Claims; Par. No. [0098] & EP 906907 A1	1-6
A	WO 2002/028810 A2 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 11 April, 2002 (11.04.02), Claims; page 137 & JP 2004-510728 A	1-6
A	WO 2002/026727 A2 (ALLERGAN SALES, INC.), 04 April, 2002 (04.04.02), Claims; Par. No. [0003]; table 1 & JP 2004-509955 A	1-6

1) Claims 1 to 3 relate to drugs for accelerating memory fixation which comprise compounds having an aromatic ring and an aromatic carboxylic acid or a tropolone unit. However, it appears that only a small number of specific compounds described in the description are disclosed as being useful for the purpose in the meaning within PCT Article 5 and, therefore, these claims are not supported in the meaning within PCT Article 6.

2) In particular, the description discloses no particular case where such a compound has a tropolone unit.

3) Claim 3 relates to drugs which contain any compounds having an aromatic ring and an aromatic carboxylic acid or a tropolone unit and having a desired property of being a retinoid binding to RAR subtypes α and β but not binding to γ . However, it appears that only specific compounds described in the description are disclosed in the meaning within PCT Article 5 and, therefore, the claim is not supported in the meaning within PCT Article 6. Even though the common technical knowledge is taken into consideration, it cannot be immediately understood what compounds have the above properties. Thus, it forces to a person skilled in the art to bear a large amount of burden beyond the reasonable extent to confirm whether or not each of an extremely large number of compounds involved in the above compounds has such properties and is efficacious in treating memory fixation failure. Namely, this invention is unclear from this viewpoint.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))
Int.Cl.⁷ A61K31/192, 31/695, 45/00, A61P25/16, 25/28

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl.⁷ A61K31/192, 31/695, 45/00, A61P25/16, 25/28

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 5 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 5 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 5 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	Goodman AB, Pardee AB., 'Evidence for defective retinoid transport and function in late onset Alzheimer's disease.', Proc Natl Acad Sci U S A., 2003 Mar 4, 100(5), p2901-2905.	1 - 4, 6 5
Y A	Yamakawa T. et al., 'Retinobenzoic acids. 5. Retinoidal activities of compounds having a trimethylsilyl or trimethylgermyl group(s) in human promyelocytic leukemia cells HL-60. , J. Med. Chem., 1990 May, 33(5), p1430-1437	1 - 4, 6 5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 8 . 0 6 . 2 0 0 5

国際調査報告の発送日

21.6.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

淵野 留香

4 P

9 0 4 8

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	Etchamendy N. et al., Alleviation of a selective age-related relational memory deficit in mice by pharmacologically induced normalization of brain retinoid signaling., J. Neurosci., 2001 Aug, 21(16), p6423-6429	1-4
X A	JP 10-338658 A (ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社) 1998.12.22, 特許請求の範囲、4, 30, 133-136 段落 & WO 1998/045242 A1	6 1-5
X Y A	JP 2000-502707 A (ピジョン・ファーマシューティカルズ・リミテッド・パートナーシップ) 2000.03.07, 特許請求の範囲、請求項5, 20, 13頁、表3 & US 5965606 A	6 1, 2 3-5
A	Bourdel-Marchasson I. et al., Antioxidant defences and oxidative stress markers in erythrocytes and plasma from normally nourished elderly Alzheimer patients. . , Age and Ageing, 2001 May, 30(3), p235-241.	1-6
A	JP 2002-332266 A (三共株式会社) 2002.11.22, 特許請求の範囲 & EP 1277729 A1	1-6
A	JP 10-59951 A (株式会社医薬分子設計研究所) 1998.03.03, 特許請求の範囲、98段落 & EP 906907 A1	1-6
A	WO 2002/028810 A2 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2002.04.11, 特許請求の範囲、137頁 & JP 2004-510728 A	1-6
A	WO 2002/026727 A2 (ALLERGAN SALES, INC.) 2002.04.04, 特許請求の範囲、3段落、表1 & JP 2004-509955 A	1-6

1) 請求の範囲1-3は、芳香環と、芳香族カルボン酸或いはトロポロン単位を包含する化合物群からなる記憶固定を促進するための医薬に関するものであるが、PCT 第5条の意味において当該用途に有用であることが開示されているのは、明細書に記載された特定の少数の化合物のみであり、PCT 第6条の意味での裏付けを欠いている。

2) 特に、上記化合物群がトロポロン単位を包含する場合について明細書には何ら具体的な開示はなされていない。

3) 請求の範囲3は、芳香環と、芳香族カルボン酸或いはトロポロン単位を包含する化合物群であって、RAR・サブタイプ α 及び β に結合し、 γ に結合しないレチノイドという所望の特性を有するあらゆる化合物を包含する医薬に関するものであるが、PCT 第5条の意味において開示されているのは、明細書に記載された特定の化合物のみであって、PCT 第6条の意味での裏付けを欠いている。また、技術常識を参酌してもこのような特性を有する化合物がどのようなものであるかを直ちには理解できず、上記化合物群に含まれる無数の化合物について、かかる特性を有しており記憶固定障害の治療等に有効であることを確認することは当業者に過度の負担を強いるものであり、そのような意味で発明は不明確である。